

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2016/2017

Ana Luísa Castro Barbosa
Carcinoma da Paratiroide/
Parathyroid Carcinoma

março, 2017

FMUP

Ana Luísa Castro Barbosa
Carcinoma da Paratiroide/
Parathyroid Carcinoma

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cirurgia Geral
Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor João Alberto Capela Alves Rodrigues da Costa

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Portuguesa de Cirurgia

março, 2017

FMUP

Eu, Ana Luísa Castro Barbosa, abaixo assinado, nº mecanográfico 201100010, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 05/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Luísa Castro Barbosa

NOME

Ana Luísa Castro Barbosa

NÚMERO DE ESTUDANTE

201100010

E-MAIL

anabarbosa.med@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cirurgia Geral

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Carcinoma da Paratiroide

ORIENTADOR

Doutor João Alberto Capela Alves Rodrigues da Costa

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 09/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação: Ana Luísa Castro Barbosa

Às pessoas mais importantes da minha vida, os meus pais, pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida, sem eles nenhuma conquista valeria a pena.

“Querer é poder”

Carcinoma da Paratiroide

Parathyroid Carcinoma

Autores: Ana Barbosa*, Dr. João Capela Costa†

Afiliação:

* Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

† MD MSc, Assistente Hospitalar Graduado da Unidade de Cirurgia Endócrina e Cervical do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital São João, Porto, Portugal; Mestre em Medicina Molecular pela Faculdade de Medicina do Porto

Correspondência:

Ana Luísa Castro Barbosa

Rua Fonseca e Castro, Edifício S.João, bloco C - 2º frente

4815-429 Vizela, Portugal

Correio eletrónico: anabarbosa.med@gmail.com

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS	5
INTRODUÇÃO.....	6
MÉTODOS	8
EPIDEMIOLOGIA	9
ETIOLOGIA E PATOFISIOLOGIA	10
APRESENTAÇÃO CLÍNICA	12
TESTES LABORATORIAS E ESTUDO IMAGIOLÓGICO.....	14
ACHADOS INTRA-OPERATÓRIOS	16
DIAGNÓSTICO.....	17
CARCINOMA DA PARATIROIDE NÃO FUNCIONANTE	19
CLASSIFICAÇÃO	20
TRATAMENTO	21
1.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO	21
1.2 RADIOTERAPIA.....	22
1.3 OUTRAS MODALIDADES.....	23
1.4 TRATAMENTO MÉDICO.....	23
RECORRÊNCIA	26
PROGNÓSTICO	27
FOLLOW-UP	28
CONCLUSÃO	29
BIBLIOGRAFIA.....	30

RESUMO

O carcinoma da paratiroide (CP) é um tumor endócrino muito raro, correspondendo a menos de 1% dos casos de hiperparatiroidismo primário (HPT-P). Tal como em muitos outros tumores, a sua etiologia é desconhecida, contudo foram descobertas recentemente mutações no gene HRPT2/CDC73 que desempenham um papel fundamental na patogénese desta neoplasia. O CP é habitualmente uma doença esporádica mas pode ocorrer no contexto de síndromes genéticas e aparentemente em doentes com hiperparatiroidismo secundário. O seu diagnóstico é um desafio, tanto clínica como histologicamente devido à ausência de características patognomónicas que permitam distinguir precocemente doença benigna de maligna. O tratamento com melhor potencial curativo é a ressecção cirúrgica em bloco do tumor primário, com margens livres de doença pelo que o seu sucesso depende da suspeição pré ou intra-operatória do carcinoma. O CP tem um curso clínico prolongado com múltiplas recorrências, a maioria das quais ocorrem localmente, pelo que os doentes devem ser monitorizados para o resto da vida. Dado o valor limitado das terapias adjuvantes, o tratamento recomendado nos casos de recorrência e metástases é sempre que possível a ressecção cirúrgica.

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma da Paratiroide; Hiperparatiroidismo Primário; Gene HRPT2/CDC73; Parafibromina; Paratiroidectomia.

ABSTRACT

Parathyroid carcinoma (PC) is a very rare endocrine tumor, accounting for less than 1% of cases of primary hyperparathyroidism (P-HPT). As in many other tumors, its etiology is unknown, however, mutations in gene HRPT2/CDC73 have recently been found to play a key role in the pathogenesis of this neoplasm. PC is usually a sporadic disease but may occur in the context of genetic syndromes and reportedly in patients with secondary hyperparathyroidism. Its diagnosis is a challenge, both clinically and histologically due to the absence of pathognomonic characteristics that allow early distinction between benign and malignant disease. The treatment with the best curative potential is the *en bloc* resection of the primary tumor with clear margins, so its success depends on the preoperative or intraoperative suspicion of carcinoma. PC has an extended clinical course with multiple recurrences, most of which occur locally, so patients should be monitored for the rest of their lives. Given the limited value of adjuvant therapies, the recommended treatment in cases of recurrence and metastasis is always possible a surgical resection.

KEYWORDS: Parathyroid Carcinoma; Primary Hyperparathyroidism; Gene HRPT2/CDC73; Parafibromin; Parathyroidectomy.

LISTA DE ABREVIATURAS

CP – Carcinoma da Paratiroide

HPT-P – Hiperparatiroidismo Primário

PTH – Hormona paratiroideia

N-PTH – N-terminal PTH form

ADN – Ácido desoxirribonucleico

MEN 1 – Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1

MEN 2A – Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2A

HPT-JT – Hyperparathyroidism-jaw tumor

miRNA – micro ácido ribonucleico

BAF – Biópsia de agulha fina

HCG – Gonadotrofina coriónica humana

WHO – World Health Organization

TNM – tumor/node/metastasis classification

INTRODUÇÃO

O carcinoma da paratiroide (CP) é um tumor endócrino extremamente raro e uma causa incomum de hiperparatireoidismo primário (HPT-P). A maioria dos carcinomas das paratireoides secreta hormona paratireoideia (PTH) e causa hipercalcemia, no entanto, uma pequena fração é não funcional. As manifestações clínicas são primariamente causadas pela secreção excessiva de PTH e não pelo crescimento da massa tumoral (1). O fenótipo clínico é caracterizado pelos sinais e sintomas da hipercalcemia e da lesão de órgão, incluindo falência renal, doença óssea, arritmia cardíaca e disfunção neurocognitiva.

O diagnóstico de CP constitui um desafio tanto clinicamente como histologicamente dada a ausência de características patognomônicas que permitam distinguir precocemente malignidade de benignidade.

O elevado índice de suspeição clínica em casos de HPT-P grave é crucial para o correto diagnóstico deste tumor maligno e assim oferecer ao doente o melhor tratamento. O tratamento de eleição é a ressecção em bloco do tumor, dado que permite obter uma taxa de sobrevivência superior (2, 3).

O CP tem um percurso indolente mas progressivo, manifestando muitas vezes inicialmente recorrência local e mais tarde metástases à distância.

A grande maioria dos casos de CP ocorre esporadicamente, no entanto, uma fração significativa (20%) pode apresentar mutações germinativas do gene CDC73/HRPT2 (2-4). Desta forma, devem ser realizados testes genéticos a todos os doentes com CP, dadas as implicações para os doentes afetados e para os seus familiares.

Esta revisão tem como objetivo abordar de forma sistemática o atual conhecimento sobre CP, sublinhando as suas correlações clinicopatológicas, assim

como os recentes avanços no diagnóstico e tratamento deste tumor raro mas potencialmente devastador.

MÉTODOS

A pesquisa dos artigos foi realizada na base de dados eletrônica PubMed. A query utilizada foi (parathyroid carcinoma OR parathyroid neoplasm OR parathyroid cancer OR parathyroid tumor) AND etiology AND diagnosis AND treatment. Foram considerados apenas artigos publicados nos últimos dez anos em inglês e português. Posto isto, foram identificados 831 artigos, dos quais 668 foram desde logo excluídos após leitura do título e 44 foram excluídos após leitura do abstract. Dos restantes artigos analisados, procedeu-se à inclusão de 45 por se tratarem dos artigos com mais relevo para a revisão em questão. Com o objetivo de complementar alguns aspetos relacionados com o diagnóstico e tratamento do carcinoma da paratiroide, foi necessário recorrer à pesquisa de artigos não abrangidos pela query inicial. Foram obtidos, assim, 5 artigos adicionais, perfazendo, no final, um total de 50 artigos incluídos.

EPIDEMIOLOGIA

O carcinoma da paratiroide tem uma incidência inferior a 1% nos EUA e na Europa, representando de acordo com o *National Cancer Database* desde 1985-1995, 0,005% de todos os tumores malignos (2, 5-7). No entanto, existem estudos que referem alguma variabilidade geográfica, nomeadamente no Japão com uma incidência superior a 5%. Esta variação expressiva de incidência relatada por estudos prévios pode ser devida a influências genéticas ou ambientais, à prática clínica local ou pode representar sobrediagnóstico (8-10).

Ocorre com igual frequência em ambos os sexos, contudo, existem estudos que atribuem uma ligeira predominância ao sexo masculino, em contraste com o hiperparatireoidismo primário benigno que predomina no sexo feminino (11-13).

Classicamente o CP é descrito como ocorrendo uma década mais cedo comparativamente ao HPT-P benigno, no entanto, a maioria dos estudos não confirma este dado, com a idade média de diagnóstico descrita entre os 54 e os 56 anos (2, 6).

ETIOLOGIA E PATOFISIOLOGIA

A etiologia do carcinoma da paratiroide é desconhecida, porém tal como outros tumores malignos, envolve uma provável interação de fatores ambientais e genéticos. A exposição a radiação especialmente durante a infância, aumenta o risco de doença paratiroideia benigna, assim como neoplasia tiroideia e paratiroideia, no entanto, se esta exposição constitui um fator etiológico para CP é controverso (2, 3, 5-7, 10, 14, 15). Têm sido também reportados casos de CP em pacientes com hiperparatiroidismo secundário associado a doença renal crónica avançada, contudo dada a escassez de casos, esta causalidade ainda não está claramente estabelecida (3, 6, 10).

Um estudo retrospectivo recente realizado pela *Swedish Family-Cancer Database* verificou uma associação de CP em pacientes com história de carcinoma da tiroide e adenoma da paratiroide (1, 7). Apesar desta associação reportada, ainda permanece por esclarecer a evidência de que o CP se desenvolve a partir da transformação maligna de lesões paratiroideias e tiroideias pré-existentes (7).

O CP é comumente uma doença esporádica, mas também pode ocorrer no contexto de síndromes genéticas. Estas síndromes incluem o Hiperparatiroidismo Familiar Isolado, assim como a Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (MEN 1) e a tipo 2A (MEN 2A). Os recentes avanços no conhecimento da genética do CP têm resultado essencialmente do estudo clínico e genético de doentes com síndrome de hiperparatiroidismo- tumor da mandíbula (HPT-JT) (2). O HPT-JT é uma doença rara, autossómica dominante com penetrância incompleta e expressão variável, caracterizada por entre outras patologias, HPT-P (incluindo CP em 10-15% dos casos) (1-3). O gene responsável por esta síndrome é o HRPT2 (também conhecido como CDC73), localizado no cromossoma 1q13 que codifica a proteína nuclear denominada parafibromina, proteína com presumível papel supressor tumoral no tecido paratiroideu. O papel de supressor tumoral da parafibromina advém da observação de tumores da paratiroide com mutação do gene HRPT2/CDC73 frequentemente associados a perda

de expressão da parafibromina. Mutações germinativas no gene CDC73 foram encontradas em cerca de 20% de casos com aparente CP esporádico. Isto implica que a análise genética do ADN para mutações germinativas no gene CDC73 seja recomendada a todos os doentes com CP, dado o seu potencial benefício para os familiares com posterior vigilância dos mesmos (2, 3). A análise imunohistoquímica dos tumores da paratiroide para a perda de expressão da parafibromina é, portanto, essencial para o diagnóstico histológico de CP.

Outras mutações somáticas têm sido associadas ao desenvolvimento de CP, com perda de expressão/função de genes supressores tumorais envolvidos na regulação do ciclo celular, tais como o Rb1, BRCA2, p53, CCND1 e APC (2-4, 7, 16, 17).

A expressão aberrante de miRNAs é descrita em vários estudos como desempenhando um papel importante na patogénese do CP (1, 4, 18).

Recentemente, alterações nos genes mTOR, MLL2, CDKN2C, THRAP3, PIK3CA e EZH2 também têm sido reportadas no CP (1, 4). A sobreexpressão da proteína PGP9.5 (codificada pelo gene UCHL1), da galectina-3 e da TERT (*telomerase reverse transcriptase gene*) também têm sido descritas em alguns casos de CP (6, 13, 14, 19).

Zhao *et al* (2014), identificaram quatro genes cruciais no CP nomeadamente o VCAM1, CD24, HMOX1 e o KCNA3. Referem inclusive a possibilidade destes genes estarem envolvidos na invasão local, recorrência ou metastização do CP (20).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Na avaliação de um doente com HPT-P, um aspeto muito importante a considerar é diferenciar se estamos perante uma doença maligna ou benigna. Esta diferenciação na grande maioria das vezes é difícil, dado que não existe qualquer característica específica que permita estabelecer inequivocamente o diagnóstico de malignidade. Como a maioria dos CP são tumores funcionantes, muitos sintomas clínicos são similares aos apresentados pelo HPT-P benigno.

A apresentação clínica do CP está usualmente relacionada com os sintomas causados pelo efeito do aumento marcado dos níveis de PTH e da hipercalcemia, e não pelo efeito de massa causado pela infiltração local ou pelas metástases à distância. Os sintomas sistémicos da hipercalcemia incluem fadiga, fraqueza muscular, perda ponderal, anorexia, vômitos, poliúria, polidipsia e depressão.

A presença concomitante de complicações renais (nefrocalcinose, nefrolitíase e perda da função renal) e envolvimento ósseo (osteíte fibrosa cística, reabsorção subperiostal, crânio com padrão em “sal e pimenta”) é altamente sugestivo de CP dado que no HPT-P benigno só aparece em casos com evolução prolongada. Outros sinais clínicos de HPT também podem ser observados na doença maligna, incluindo anemia, úlcera péptica e pancreatite. É importante salientar que uma pequena percentagem de doentes (2-7%) apresenta-se assintomática (6, 21).

Alguns pacientes podem apresentar-se com uma crise hipercalcémica, também denominada paratiroxicose. Trata-se de uma condição que coloca a vida do doente em risco e que é caracterizada por azotemia, oligúria e anúria, assim como manifestações neurológicas nomeadamente fraqueza, sonolência e coma. Esta emergência está usualmente associada a hipercalcemia grave (> 16 mg/dl) e requer tratamento médico urgente. A crise hipercalcémica é reportada em 8-12% dos doentes com CP, contudo esta condição pode também ser causada por HPT-P benigno (22).

Relativamente ao exame físico, uma massa palpável no pescoço é observada em 30-76% dos doentes com CP, rara em condições benignas (7, 23, 24). A presença de rouquidão pode ser um sinal de paralisia do nervo laríngeo recorrente devido a invasão local, altamente sugestivo de malignidade (2, 3, 6).

TESTES LABORATORIAS E ESTUDO IMAGIOLÓGICO

Nenhum achado laboratorial isolado é diagnóstico de CP, no entanto, existem alguns achados importantes que indiciam malignidade e devem ser incluídos no diagnóstico diferencial de um doente que apresenta HPT-P. Os pacientes com CP tipicamente apresentam níveis marcadamente elevados de cálcio ($> 14-15$ mg/dl) e PTH (3-10 vezes superior ao limite normal). Contrariamente, os pacientes com adenoma da paratiroide apresentam normalmente uma hipercalcemia leve e uma elevação leve a moderada de PTH.

A sobreprodução do fragmento N-PTH tem sido reconhecida nos doentes com CP, detetada pela medição do rácio de PTH de 3ª geração pela de 2ª geração. Em indivíduos saudáveis este rácio não é superior a 1, no entanto, nos doentes com CP este rácio pode estar invertido (>1). Vários estudos publicados demonstram que o rácio de PTH de 3ª geração pela de 2ª geração invertido é um marcador tumoral de CP com uma sensibilidade e especificidade diagnóstica de 83,3 e 100%, respetivamente (1, 2, 25).

Outros achados laboratoriais, nomeadamente a HCG sérica e urinária (particularmente da isoforma hiperglicosilada) encontram-se anormalmente elevados em pacientes com CP comparativamente aos pacientes com adenoma (1, 3, 21, 22).

Em alguns doentes ocorre elevação da fosfatase alcalina, hipofosfatemia e acidose metabólica hiperclorémica (6, 8).

O estudo imagiológico pré-operatório é frequentemente útil na localização do tumor, apesar de não permitir distinguir inequivocamente doença paratiroideia benigna de maligna. O estudo inicial deve incluir uma ecografia cervical e uma cintilografia das paratiroides com sestamibi-99mTc. Na ecografia, um tamanho superior a 3 cm, um padrão não homogéneo lobulado, uma hipoeogenicidade marcada, alterações degenerativas, calcificações e bordos mal definidos são características sugestivas de CP.

A infiltração dos tecidos circundantes com aumento dos gânglios cervicais, uma vascularização suspeita e a presença de uma cápsula espessa são também fatores preditivos de malignidade (1, 2, 6, 21, 22).

A biópsia por agulha fina (BAF) não é recomendada dado que a citologia obtida com esta técnica é largamente insuficiente para distinguir tumores benignos de malignos. Além disso, a BAF pode causar rutura com disseminação do tumor e eventual paratiromatose ou recorrência, comprometendo a possibilidade de cura (2, 7, 12, 22). Contudo, a BAF pode ser útil no diagnóstico de recorrência ou metastatização do CP, sendo que nestes casos o risco de disseminação é menos preponderante dada a presumível progressão da doença (7).

A cintilografia das paratiroides com sestamibi-99mTc é usada essencialmente para a localização do tumor, dado que não fornece informações quanto à natureza benigna ou maligna do tumor (2, 3, 12, 26). É importante o cirurgião estar alerta quanto à possibilidade de falsos positivos com o uso desta técnica devido à presença de nódulos tiroideus (27).

Outras técnicas imagiológicas como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são importantes na localização de recorrência ou metástases, que ocorrem com maior frequência nos pulmões, fígado e ossos (2, 12, 28). A documentação de metástases à distância deve ser baseada na TC toraco-abdominal, na tomografia por emissão de positrão 18F-fluorodeoxiglicose e na RM óssea ou cintigrama ósseo a todo o esqueleto (1, 3).

ACHADOS INTRA-OPERATÓRIOS

A identificação intra-operatória de uma massa grande, sólida, firme, de cor branca-acinzentada, aderindo e infiltrando as estruturas adjacentes é altamente sugestivo de CP (6, 21). No entanto, em algumas situações é difícil diferenciar carcinoma de adenoma que usualmente apresenta uma consistência mole, forma oval ou arredondada e cor castanha-avermelhada. O exame extemporâneo tem também valor limitado nesta distinção (2).

Os locais mais comuns de invasão local são a glândula tireoide ipsilateral (89%), os músculos cervicais (71%), o nervo laríngeo recorrente ipsilateral (26%), o esôfago (18%) e a traqueia (17%) (6, 22).

A maioria dos tumores são únicos e surgem de uma só glândula, contudo existem relatos de envolvimento multiglandular. As glândulas inferiores foram descritas como a localização mais comum (29).

Dado que o CP pode coexistir com adenomas e hiperplasia ou afetar múltiplas glândulas (embora, extremamente raro), nos pacientes com suspeita de CP poderá ser considerada a exploração das 4 glândulas durante a cirurgia inicial (30, 31).

DIAGNÓSTICO

A confirmação de carcinoma da paratiroide é histopatológica. As principais características de qualquer cancro assentam na presença de invasão local e metastização. Contudo, estas características não são frequentemente encontradas na apresentação inicial do CP (2). Têm sido propostos inúmeros critérios patológicos que auxiliem na distinção de lesão benigna de maligna, dado que nenhuma característica histopatológica é patognomónica de CP.

Schantz e Castleman, em 1973, estabeleceram um critério para o diagnóstico microscópico de CP: presença de atividade mitótica, parênquima trabeculado incluindo bandas fibrosas espessas e invasão capsular ou vascular. Nenhuma destas características é sensível ou específica o suficiente para confirmar ou refutar o diagnóstico, dado que algumas também são encontradas nas lesões benignas.

Mais recentemente, a WHO definiu os seguintes critérios histopatológicos para o diagnóstico de CP: a presença de um critério *minor* como invasão capsular e dos tecidos moles ou um critério *major* como invasão vascular com ou sem invasão dos órgãos, ou presença de metástases locais/à distância (2). Dado que na prática é pouco comum encontrar invasão capsular e vascular, é importante ter em consideração o espectro clínico global ao invés de cada uma destas características individualmente.

Dada a dificuldade na distinção de tumor paratiroide benigno de maligno baseado apenas nos critérios morfológicos, tem sido desenvolvidos outros métodos como a imunohistoquímica e a análise de ADN para auxiliar o diagnóstico. A forte associação demonstrada entre a inativação do gene HRPT2/CDC73 e o CP, torna a parafibromina o marcador tumoral mais promissor.

A combinação de diferentes marcadores, nomeadamente a perda de expressão da parafibromina juntamente com a expressão de Rb e sobreexpressão da galectina-3 e o índice de marcação Ki-67 pode ser relevante na diferenciação de CP de adenoma

atípico e outras lesões não malignas (2, 5, 6, 12). O adenoma atípico é uma entidade controversa, dado que apresenta algumas características dos carcinomas (aderência às estruturas adjacentes, atividade mitótica, fibrose, crescimento trabecular e células tumorais dentro da cápsula) embora não apresente evidência clara de invasão capsular, vascular ou do espaço perineural (3, 10).

CARCINOMA DA PARATIROIDE NÃO FUNCIONANTE

O CP não funcionante é extremamente raro, representando menos de 10% dos casos (4, 7).

Os pacientes apresentam níveis normais de cálcio e PTH e não apresentam sintomas de hipercalcemia e portanto, o CP não funcionante é usualmente clinicamente silencioso até se apresentar com doença avançada. Aproximadamente 80% dos doentes apresentam uma massa no pescoço e outros achados como disfagia, rouquidão ou paralisia das cordas vocais e dispneia (6).

A imunohistoquímica do tumor demonstra a presença de PTH e ausência de tiroglobulina, fator de transcrição da tiroide 1 e calcitonina que ajudam a corroborar o diagnóstico.

CLASSIFICAÇÃO

Atualmente não existe um sistema de classificação universalmente aceite, dada a raridade deste tumor. *Shaha et al* e *Talat et al* propuseram sistemas de classificação e estadio, contudo o seu uso ainda não é consensual.

O sistema de *Shaha et al* é baseado no tamanho do tumor, na extensão da invasão local, na presença de gânglios linfáticos e de metástases à distância (2, 21).

O sistema de classificação proposto por *Talat and Schulte* acrescenta à classificação a divisão do tumor em baixo e alto risco. Na recente classificação publicada por este mesmo grupo de investigadores, os tumores de baixo risco (definidos pela invasão capsular ou dos tecidos moles circundantes) correspondem à classe I, enquanto os tumores de alto risco são subdivididos em invasão vascular apenas (classe II), metastização ganglionar ou invasão de órgão (classe III) e metástases à distância (classe IV). Existe uma diferença na sobrevida global estatisticamente significativa entre as diferentes classes (98,6%, 72%, 71,4%, 40% respetivamente), o que confirma a validade deste sistema de classificação no CP (2, 21).

TRATAMENTO

1.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica completa, a única técnica que é potencialmente curativa. O principal objetivo da cirurgia é remover todo o tumor, de forma a prevenir a recorrência local e eliminar o risco de metástases à distância decorrente da persistência local da doença. O sucesso da ressecção cirúrgica depende da suspeição pré-operatória ou do reconhecimento intra-operatório do carcinoma (7).

O tratamento cirúrgico está indicado em duas situações: no momento do diagnóstico de HPT, quando ainda tem potencial curativo e nos casos de doença recorrente ou metastática.

A completa ressecção em bloco com eventual hemitiroidetomia ipsilateral e linfadenectomia centrocervical deve representar a abordagem oncológica mínima em todos os doentes com suspeita de CP (1, 2, 25). Durante a abordagem cirúrgica é importante obter margens livres de doença e evitar a ruptura da cápsula, prevenindo assim a disseminação do tumor e recorrência local. Caso o nervo laríngeo recorrente esteja envolvido por tumor, este deve ser sacrificado sobretudo se não estiver funcional (2, 7). Alguns investigadores recomendam uma ressecção cirúrgica mais extensa, no entanto, dada a elevada morbilidade desta abordagem associada à inexistência de estudos que comprovem o benefício para a sobrevivência do doente, esta abordagem não é usualmente recomendada (2).

O envolvimento dos gânglios cervicais está presente em 15-30% dos doentes aquando da apresentação (2, 12). A disseção ganglionar cervical ipsilateral está indicada se houver indícios de envolvimento ganglionar no período pré e intra-operatório. O esvaziamento profilático do pescoço não está indicado em doentes sem evidência de metastização, dado que não apresenta benefícios para o *outcome* do doente, além do risco de complicações cirúrgicas que pode acarretar (2, 32).

Os principais determinantes do *outcome* do doente são as características do tumor e a abordagem cirúrgica. Os carcinomas diagnosticados antes ou durante a cirurgia e que beneficiaram da completa resseção em bloco tem uma taxa de recorrência de 33%, enquanto os que são diagnosticados após a cirurgia inicial, e cuja abordagem consistiu apenas na excisão local, apresentam uma taxa de recorrência superior a 50% (2).

Muitos centros hospitalares usam a medição intra-operatória de PTH imediatamente antes e 5-15 minutos após a resseção cirúrgica, que é um método extremamente útil para avaliar a completa resseção de tecido paratiroideu hiperfuncionante. Caso ocorra diminuição significativa dos níveis de PTH, indica que grande parte do tumor foi ressecado. Se os níveis de PTH pós operatórios não diminuírem para os valores normais e o doente se mantiver hipercalcêmico, deve-se suspeitar de resseção incompleta do tumor. Assim sendo, devem ser realizados estudos para localização da doença e equacionada uma reintervenção caso haja concordância de um exame topográfico e de um funcional.

As complicações que podem ocorrer após a cirurgia incluem a lesão do nervo laríngeo recorrente, do esófago ou da traqueia, hematoma cervical, infecção cirúrgica e complicações metabólicas como hipocalcemia e hipofosfatemia. Normalmente a hipocalcemia é transitória, no entanto, em alguns casos é grave e prolongada, apesar dos níveis normais/elevados de PTH. Este fenómeno ocorre em 13-30% dos doentes e denomina-se síndrome do osso faminto. Requer tratamento intensivo com cálcio, vitamina D e magnésio (7, 33, 34).

1.2 RADIOTERAPIA

Acredita-se que o CP não é radiossensível e não há evidência da eficácia da radioterapia como terapêutica primária na doença local ou metastática. Contudo, alguns estudos tem sugerido que a radioterapia adjuvante após tratamento cirúrgico pode diminuir a recorrência local e aumentar o intervalo de tempo livre de doença (2, 4, 6, 9,

22, 25, 28). Os investigadores recomendam radioterapia adjuvante com 40 a 70 Gy (2, 7, 22). Estes resultados de radioterapia pós-operatória devem ser interpretados com precaução, dado que os estudos são retrospectivos e com um número muito pequeno de doentes.

1.3 OUTRAS MODALIDADES

Nos casos de doença metastática com lesões disseminadas e irressecáveis, têm sido utilizados métodos alternativos como a ablação por radiofrequência no tratamento de metástases pulmonares. A combinação de ablação por radiofrequência e embolização arterial transcateter tem sido igualmente usada no tratamento de múltiplas lesões metastáticas no fígado (2, 6, 7, 35).

A injeção percutânea de etanol guiada por ecografia dentro do tecido paratiroideu pode reduzir diretamente os níveis de PTH e melhorar a hipercalcemia intratável. Esta terapia aparenta ter poucos efeitos laterais e pode ser usada para atingir os resultados terapêuticos desejáveis. No entanto, deve ser reservada apenas para casos paliativos dado a potencial disseminação do tumor pelo uso da agulha e também devido às complicações associadas à toxicidade de grandes volumes de etanol, assim como às lesões de nervos e de tecidos locais (6, 7).

Não existe evidência suportando a eficácia da quimioterapia no CP (2, 25, 28). Alguns estudos atribuem alguns benefícios (contudo, não em termos de sobrevida) ao uso de dacarbazina isolada ou combinada com flurouracil e ciclofosfamida em doentes com doença metastática.

1.4 TRATAMENTO MÉDICO

A hipercalcemia grave é a principal causa de morbilidade e mortalidade dos doentes com CP. O tratamento médico é essencial nos casos de doença local irressecável ou disseminada, nas crises hipercalcémicas e nos pacientes que aguardam tratamento cirúrgico. O tratamento da hipercalcemia aguda inclui a rehidratação

intravenosa com solução salina e uso de diuréticos de ansa como a furosemida para aumentar a excreção de cálcio. No entanto, o uso de diuréticos em altas doses deve ser feito com precaução dado poder despoletar alterações eletrolíticas graves e causar depleção de volume (36, 37). A ingestão de cálcio deve ser minimizada, assim como fármacos que diminuem a excreção de cálcio como os diuréticos tiazídicos. Também podem ser usados fármacos que diminuem a reabsorção óssea (ou seja, diminuem os níveis séricos de cálcio) como os bisfosfonatos, os calcimiméticos e a calcitonina.

Os bisfosfonatos são inibidores da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, com ação importante na redução do cálcio sérico em doentes com CP. Fármacos potentes como o pamidronato e o zolendronato podem ser administrados intravenosamente, no entanto, o controlo da hipercalemia é apenas temporário (dias a vários meses) (2, 22). Os estudos referem que o zolendronato é superior ao pamidronato no que diz respeito às taxas de resposta, ao tempo de normalização do cálcio e à duração da resposta. Desta forma, muitos investigadores consideram o zolendronato o bisfosfonato de eleição (31, 36-39). Relativamente às desvantagens dos bisfosfonatos, estas incluem a toxicidade renal (pode ser minimizada com o ajuste da dose) e o risco de osteonecrose da mandíbula, especialmente em pacientes que recebem múltiplas doses e com má dentição. A monitorização da função renal é recomendada nos pacientes que realizam tratamento prolongado com estes fármacos (31, 36-38). Antes de se administrarem bisfosfonatos devem ser medidos os níveis séricos de PTH, visto que os podem alterar e fornecer resultados imprecisos (40).

Os calcimiméticos (cinacalcet) são moduladores alostéricos dos recetores sensitivos do cálcio, com efeitos demonstrados na redução dos níveis de calcemia. Os pacientes toleram doses totais diárias até 360 mg, sendo que os efeitos laterais mais comuns são as náuseas e vômitos.

O denosumab é um anticorpo monoclonal que se une ao ligando do recetor ativador do fator κB (RANKL) e cuja utilização tem demonstrado resultados promissores

no tratamento da hipercalcemia grave em casos de doença metastática. No entanto, são necessários mais estudos antes de serem amplamente recomendados a doentes com hipercalcemia (2, 37, 38, 41, 42).

Outros fármacos como a mitramicina, a plicamicina e o nitrato de gálio oferecem vários benefícios, ainda que transitórios, no tratamento da hipercalcemia grave. Contudo, o seu uso é limitado dada a toxicidade que apresentam, principalmente renal (4, 5, 22, 38).

A calcitonina, o octreotideo e os corticoides também podem ser administrados, mas o benefício é apenas temporário (31). A calcitonina pode ter um efeito sinergista quando utilizada com os corticoides, contudo existem estudos que reportam anafilaxia e taquifilaxia associada ao uso de calcitonina (7, 21, 38).

Mais recentemente, surgiu a imunoterapia como modalidade de tratamento promissora no CP. Apesar dos resultados auspiciosos em termos de sobrevivência e qualidade de vida e dos poucos efeitos laterais apresentados quando usada como terapia adjuvante, mais estudos são necessários para aprovar esta modalidade de tratamento (2, 4, 7, 25, 43).

RECORRÊNCIA

O carcinoma da paratiroide usualmente recorre 2 a 5 anos após a cirurgia inicial. As taxas de recorrência local aos 5 anos variam entre 33 e 82% e devem-se em grande parte à resseção incompleta do tumor (2, 22).

O CP apresenta um crescimento lento com recorrência principalmente local, no entanto, pode metastizar via linfática ou hematogênea (44, 45). Os locais mais comuns de metástases são os pulmões (40%), os gânglios linfáticos (30%), o fígado (10%) e os ossos (2, 22, 34, 45-47). As metástases ganglionares estão presentes em 3-19% dos doentes aquando da cirurgia inicial e as metástases à distância estão presentes em 3-4% (6).

A recorrência quando presente manifesta-se por um aumento lento dos níveis de PTH e de cálcio sérico. Para a localização das metástases podem ser usadas as mesmas técnicas de imagem utilizadas aquando do diagnóstico inicial. A ecografia é útil na localização de metástases ganglionares no pescoço. A cintilografia com sestamibi-^{99m}Tc pode localizar metástases locais e à distância. Caso seja equacionada uma intervenção cirúrgica deve ser realizada uma TC ou uma RM. O tratamento cirúrgico para resseção das metástases demonstra ser efetivo na redução dos níveis de PTH e de cálcio, promovendo um alívio sintomático e uma eventual normalização bioquímica, razão pela qual está recomendado sempre que possível. Os estudos demonstram que a resseção das metástases aumenta a sobrevida dos doentes, dado que a mortalidade no caso de CP avançado deve-se essencialmente à hipercalcemia grave (11). No entanto, é importante salientar que embora a resseção das metástases seja efetiva no alívio dos sintomas, raramente é curativa (2, 46). Nos pacientes com repetidas recorrências, o tratamento cirúrgico pode ser combinado com outras modalidades terapêuticas, nomeadamente a embolização e a ablação por radiofrequência.

PROGNÓSTICO

O prognóstico do CP é variável, dependendo do diagnóstico precoce e do sucesso da cirurgia inicial. Os estudos indicam que as taxas de sobrevivência a 5 e 10 anos são respectivamente cerca de 85% e 49% (3, 7, 48). Após um seguimento médio de 6 anos, cerca de dois terços dos doentes experimentam recorrência da doença, enquanto um terço acaba por morrer da progressão do tumor ou da hipercalcemia refratária (3).

Os fatores de pior prognóstico incluem as características clínicas, a abordagem cirúrgica, a invasão vascular e o estadiamento TNM (3). Outros fatores independentes de prognóstico têm sido reportados com vários graus de impacto negativo na sobrevivência incluindo a idade jovem, o género masculino, a presença de metástases à distância, o tempo da primeira recorrência, os níveis elevados de cálcio aquando da recorrência, o número de recidivas, a ressecção incompleta e a presença de aneuploidia no tumor (3, 7, 49). Diversos estudos referem que o tamanho da neoplasia não tem impacto no prognóstico e que os gânglios linfáticos apresentam um impacto questionável (7, 22, 25, 28).

Os CP com perda de expressão da parafibromina, comparativamente àqueles com a expressão da parafibromina intata, revelam maior risco de recorrência e diminuição da taxa de sobrevivência a 5 e 10 anos de 59% e 23% respectivamente. No contexto destes achados, alguns autores recomendam a avaliação do marcador da parafibromina em todos os casos de CP confirmado patologicamente (2, 4).

Relativamente ao prognóstico dos CP não funcionantes, alguns estudos referem ser pior dado que a invasão local e as metástases à distância são mais frequentes aquando do diagnóstico (6).

FOLLOW-UP

Devido ao fato de os doentes com CP apresentarem um risco relativamente elevado de recorrência durante um período de tempo prolongado, devem ser monitorizados para o resto da vida, usando os níveis séricos de cálcio e PTH (5, 7, 49).

Os CP de baixo risco, apesar de o risco de recidiva ser menor, devem ter um follow-up escrupuloso com doseamentos bianuais de PTH e cálcio corrigido para a albumina durante 5 anos, e posteriormente anualmente. Os pacientes com alto risco de doença requerem um follow-up mais apertado, de 3 em 3 meses durante os primeiros 10 anos. Posteriormente devem ser seguidos de 6 em 6 meses, para permitir uma deteção precoce de recorrência local ou à distância. O follow-up bioquímico isolado é suficiente nestes doentes (25, 50).

Os doentes com CP não funcionante necessitam de um follow-up intensivo usando estudos de imagem (incluindo cintigrama, ecografia, TC e RM) a intervalos determinados pela sua resseção (R0 ou R1) e pelo atingimento ganglionar. A monitorização do rácio de PTH também pode ser útil na deteção precoce de recorrência neste grupo de doentes (25).

CONCLUSÃO

O carcinoma da paratiroide é um tumor endócrino maligno extremamente raro, apresentando-se usualmente com sinais clínicos de hipercalcemia grave, contudo frequentemente aparenta tratar-se de uma lesão benigna.

O tratamento cirúrgico num estadio precoce da doença é um fator importante para o *outcome* do doente. Por esta razão, tanto a suspeição pré-cirúrgica como o reconhecimento intra-operatório do carcinoma são fundamentais. A completa resseção em bloco com eventual hemitiroidetomia ipsilateral e linfadenectomia centrocervical deve representar a abordagem oncológica mínima em todos os doentes com suspeita de CP, aumentando significativamente a sobrevivência livre de doença. Não existe evidência de efetividade da radio e da quimioterapia como terapêutica primária, no entanto, alguns estudos referem a sua utilidade em determinados doentes.

O CP está tipicamente associado a um curso clínico prolongado com múltiplas recorrências, a maioria das quais localmente. No caso de doença metastática e quando a cirurgia não está indicada, múltiplas terapêuticas como os bisfosfonatos, os agentes anti-reabsortivos recentes, os calcimiméticos, a ablação por radiofrequência e a imunoterapia são importantes no controlo da hipercalcemia grave.

Atualmente não existem disponíveis *guidelines* para orientação dos doentes com carcinoma da paratiroide, sendo necessários estudos multicêntricos para melhorar o conhecimento e tratamento deste tumor.

BIBLIOGRAFIA

1. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39(6):595-606.
2. Betea D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment. *Annales d'endocrinologie*. 2015;76(2):169-77.
3. Do Cao C, Aubert S, Trinel C, Odou MF, Bayaram M, Patey M. Parathyroid carcinoma: Diagnostic criteria, classification, evaluation. *Annales d'endocrinologie*. 2015;76(2):165-8.
4. Duan K, Mete O. Parathyroid Carcinoma: Diagnosis and Clinical Implications. *Turk patoloji dergisi*. 2015;31 Suppl 1:80-97.
5. Alperstein A, Bhayani R. Parathyroid carcinoma, a rare cause of primary hyperparathyroidism. *BMJ case reports*. 2014;2014.
6. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Seminars in oncology*. 2010;37(6):580-90.
7. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Current treatment options in oncology*. 2012;13(1):11-23.
8. Kassahun WT, Jonas S. Focus on parathyroid carcinoma. *International journal of surgery*. 2011;9(1):13-9.
9. Selvan B, Paul MJ, Seshadri MS, Thomas N, Paul T, Abraham D, et al. High index of clinical suspicion with optimal surgical techniques and adjuvant radiotherapy is critical to reduce locoregional disease progression in parathyroid carcinoma. *American journal of clinical oncology*. 2013;36(1):64-9.
10. DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24 Suppl 2:S78-93.
11. Kasaian K, Wiseman SM, Thiessen N, Mungall KL, Corbett RD, Qian JQ, et al. Complete genomic landscape of a recurring sporadic parathyroid carcinoma. *The Journal of pathology*. 2013;230(3):249-60.

12. Diaconescu MR, Glod M, Costea I, Grigorovici M, Diaconescu S. Clinicopathological phenotype of parathyroid carcinoma: therapeutic and prognostic aftermaths. *Chirurgia*. 2015;110(1):66-71.
13. Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *Journal of clinical pathology*. 2015;68(10):771-87.
14. Adam MA, Untch BR, Olson JA, Jr. Parathyroid carcinoma: current understanding and new insights into gene expression and intraoperative parathyroid hormone kinetics. *The oncologist*. 2010;15(1):61-72.
15. Rafferty A, England J. Current management of parathyroid tumours. *British journal of hospital medicine*. 2013;74(1):24-9.
16. Svedlund J, Auren M, Sundstrom M, Dralle H, Akerstrom G, Bjorklund P, et al. Aberrant WNT/beta-catenin signaling in parathyroid carcinoma. *Molecular cancer*. 2010;9:294.
17. Barazeghi E, Gill AJ, Sidhu S, Norlen O, Dina R, Palazzo FF, et al. 5-Hydroxymethylcytosine discriminates between parathyroid adenoma and carcinoma. *Clinical epigenetics*. 2016;8:31.
18. Kentwell J, Gundara JS, Sidhu SB. Noncoding RNAs in endocrine malignancy. *The oncologist*. 2014;19(5):483-91.
19. Kumari N, Chaudhary N, Pradhan R, Agarwal A, Krishnani N. Role of Histological Criteria and Immunohistochemical Markers in Predicting Risk of Malignancy in Parathyroid Neoplasms. *Endocrine pathology*. 2016;27(2):87-96.
20. Zhao J, Hu Y, Liao Q, Niu Z, Xing X, Xia W, et al. Gene identification of potential malignant parathyroid tumors phenotype in Chinese population. *Endocrine journal*. 2014;61(6):597-605.
21. Al-Kurd A, Mekel M, Mazeh H. Parathyroid carcinoma. *Surgical oncology*. 2014;23(2):107-14.
22. Mohebati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2012;26(6):1221-38.

23. Butt WT, Azim A, Abbas A, Gauhar TM, Afzal A, Azim KM. Parathyroid carcinoma. Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP. 2012;22(9):588-90.
24. Oh MY, Oh SB, Seoung HG, Kim JH, Kim SS, Kim BH, et al. Concurrent parathyroid carcinoma and hyperplasia in hyperparathyroidism. The Korean journal of internal medicine. 2012;27(3):356-9.
25. Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. Nature reviews Endocrinology. 2012;8(10):612-22.
26. Hughes DT, Sorensen MJ, Miller BS, Cohen MS, Gauger PG. The biochemical severity of primary hyperparathyroidism correlates with the localization accuracy of sestamibi and surgeon-performed ultrasound. Journal of the American College of Surgeons. 2014;219(5):1010-9.
27. Whitcroft KL, Sharma A. Sestamibi scintigraphy for parathyroid localisation: a reminder of the dangers of false positives. BMJ case reports. 2014;2014.
28. Dytz MG, Souza RG, Lazaro AP, Goncalves MD, Vidal AP, dos Santos Teixeira Pde F, et al. Parathyroid carcinoma and oxyphil parathyroid adenoma: an uncommon case of misinterpretation in clinical practice. Endocrine journal. 2013;60(4):423-9.
29. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. Clinical oncology. 2010;22(6):498-507.
30. Lang B, Lo CY. Parathyroid cancer. Surgical oncology clinics of North America. 2006;15(3):573-84.
31. Lumachi F, Basso SM, Basso U. Parathyroid cancer: etiology, clinical presentation and treatment. Anticancer research. 2006;26(6C):4803-7.
32. Enomoto K, Uchino S, Ito A, Watanabe S, Shibuya H, Enomoto Y, et al. The surgical strategy and the molecular analysis of patients with parathyroid cancer. World journal of surgery. 2010;34(11):2604-10.
33. Crea N, Pata G, Casella C, Cappelli C, Salerni B. Predictive factors for postoperative severe hypocalcaemia after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. The American surgeon. 2012;78(3):352-8.

34. Ohe MN, Santos RO, Hojaij F, Neves MC, Kunii IS, Orlandi D, et al. Parathyroid carcinoma and hungry bone syndrome. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2013;57(1):79-86.
35. Artinyan A, Guzman E, Maghami E, Al-Sayed M, D'Apuzzo M, Wagman L, et al. Metastatic parathyroid carcinoma to the liver treated with radiofrequency ablation and transcatheter arterial embolization. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(24):4039-41.
36. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2011;18(6):339-46.
37. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *Bmj*. 2015;350:h2723.
38. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(1):141-7.
39. Legrand SB. Modern management of malignant hypercalcemia. *The American journal of hospice & palliative care*. 2011;28(7):515-7.
40. Crowley R, Gittoes N. How to approach hypercalcaemia. *Clinical medicine*. 2013;13(3):287-90.
41. Bowyer SE, White AM, Ransom DT, Davidson JA. Resistant hypercalcaemia in metastatic parathyroid carcinoma. *The Medical journal of Australia*. 2013;198(10):559-61.
42. Vellanki P, Lange K, Elaraj D, Kopp PA, El Muayed M. Denosumab for management of parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(2):387-90.
43. Horie I, Ando T, Inokuchi N, Mihara Y, Miura S, Imaizumi M, et al. First Japanese patient treated with parathyroid hormone peptide immunization for refractory hypercalcemia caused by metastatic parathyroid carcinoma. *Endocrine journal*. 2010;57(4):287-92.

44. Barker HS, Podoll MB, Parker JR, Parker JC, Jr., Crim J, Yang X. Parathyroid carcinoma with intracranial metastasis at diagnosis in a patient with uncontrolled hypercalcemia. *Annals of clinical and laboratory science*. 2014;44(4):484-8.
45. O'Neill CJ, Chan C, Symons J, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, et al. Parathyroid carcinoma encountered after minimally invasive focused parathyroidectomy may not require further radical surgery. *World journal of surgery*. 2011;35(1):147-53.
46. McClenaghan F, Qureshi YA. Parathyroid cancer. *Gland surgery*. 2015;4(4):329-38.
47. Mori H, Okada Y, Arao T, Tanaka Y. Case of parathyroid carcinoma with a highly aggressive clinical course. *Journal of UOEH*. 2014;36(4):243-9.
48. Tan GC, Shiran MS, Swaminathan M, Phang KS, Rohaizak M. Large retrosternal parathyroid carcinoma with primary hyperparathyroidism. *Asian journal of surgery / Asian Surgical Association*. 2007;30(4):286-9.
49. Dudney WC, Bodenner D, Stack BC, Jr. Parathyroid carcinoma. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010;43(2):441-53, xi.
50. Wang O, Wang C, Nie M, Cui Q, Guan H, Jiang Y, et al. Novel HRPT2/CDC73 gene mutations and loss of expression of parafibromin in Chinese patients with clinically sporadic parathyroid carcinomas. *PloS one*. 2012;7(9):e45567.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Doutor João Alberto Capela Alves Rodrigues da Costa, pela disponibilidade, empenho e sugestões valiosas que enriqueceram e facilitaram a elaboração deste trabalho.

Às minhas “Marias”, em especial à Tânia, pelo apoio, otimismo e confiança transmitidos e por me mostrarem todos os dias o significado da palavra amizade.

Ao meu namorado, pelo apoio incondicional e pelas palavras de incentivo e alento.

À minha querida avó pelas palavras de carinho e pelo orgulho manifestado.

Por último, mas não menos importante, um enorme obrigado aos meus pais e ao meu irmão, pela paciência desmedida com que lidaram com as minhas frustrações, por estarem sempre ao meu lado e sobretudo por terem acreditado sempre em mim.

A todos o meu profundo agradecimento.

Anexos

Normas de Publicação da Revista Portuguesa de Cirurgia

Políticas Editoriais

- » [Âmbito](#)
- » [Políticas de Secção](#)
- » [Processo de Revisão por Pares](#)
- » [Política de Acesso Livre](#)
- » [Arquivamento](#)
- » [História da Revista](#)
- » [Indexação da Revista](#)

Âmbito

A **Revista Portuguesa de Cirurgia** é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia.

É uma revista científica, de periodicidade trimestral, que tem por objectivo a promoção científica da Cirurgia em geral e da Portuguesa em particular, através da divulgação de trabalhos que tenham esse propósito.

A sua **política editorial** rege-se pelos valores éticos, deontológicos e científicos da prática, educação e investigação em Cirurgia, de acordo com os critérios internacionais definidos pelo International Committee of Medical Journal Editors para uniformização dos manuscritos para publicação em revistas biomédicas e também segue os critérios de autoria propostos no British Medical Journal e as linhas gerais COPE relativas às boas práticas de publicação. A Revista Portuguesa de Cirurgia segue as Normas Internacionais para uniformização dos manuscritos para publicação em revistas biomédicas conforme foram definidas pelo Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, o também chamado The Vancouver style (Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals: writing and editing for Biomedical publication, em www.icmje.org), e também segue os critérios de autoria propostos no British Medical Journal (BMJ 1994; 108: 19-41) e as linhas gerais COPE relativas às boas práticas de publicação (www.publicationethics.org.uk).

Os autores são aconselhados a consultarem todas normas para que haja conformidade com as regras e para que todos os manuscritos submetidos para publicação sejam preparados de acordo com os referidos Requisitos.

Todos os textos publicados são de **autoria conhecida**. A Revista compromete-se a respeitar todas as afirmações produzidas em discurso direto, procurando quando seja necessário editá-las, por razão de espaço, manter todo o seu sentido.

A Revista Portuguesa de Cirurgia compromete-se a respeitar e reproduzir todos e quaisquer resultados que sejam obtidos em trabalhos apresentados desde que cumpram os critérios de publicação. Todas as fotografias de pessoas e produtos que sejam publicados serão, salvo quando indicado em contrário, de produção própria. Em relação a imagens de produção externa todas as autorizações deverão ser obtidas antes da publicação, sendo a obtenção dessas autorizações da responsabilidade do(s) autor(es).

Publica artigos originais, de revisão, casos clínicos, editoriais, artigos de opinião, cartas ao Editor, notas prévias, controvérsias, passos técnicos, recomendações, colectâneas de imagens, informações várias e outros tipos de trabalhos desde que relacionados com quaisquer dos temas que respeitam ao exercício da cirurgia geral, seja sob a forma básica, avançada, teórica ou aplicada.

Políticas de Secção

Editoriais

Os editoriais são apenas submetidos a convite do Editor Chefe, relacionando-se com temas da atualidade, ou com temas importantes publicados nesse número da Revista. Não serão submetidos a revisão por pares. Não têm resumo nem palavras-chave e não deverão exceder 1800 palavras tendo no máximo 5 referências bibliográficas.

☐ Submissões Abertas ☒ Indexado ☐ Revisto pelos Pares

Artigos Originais

São artigos inéditos referentes a trabalhos de investigação, casuística ou que, a propósito de casos clínicos, tenham pesquisa sobre causas, mecanismos, diagnóstico, evolução, prognóstico, tratamento ou prevenção de doenças. O texto não poderá exceder as 5000 palavras e as 50 referências bibliográficas. Serão submetidos a revisão por pares.

☒ Submissões Abertas ☒ Indexado ☒ Revisto pelos Pares

Artigos De Revisão

Os Editores encorajam a apresentação de artigos de revisão ou meta-análises sobre tópicos de interesse. O texto não deverá exceder as 5000 palavras as 5 imagens e as 50 referências bibliográficas.

Os Editores poderão solicitar diretamente Artigos de Revisão, não sendo estes submetidos a revisão por pares sendo a aceitação do mesmo para publicação da exclusiva competência do Editor Chefe.

☒ Submissões Abertas ☒ Indexado ☒ Revisto pelos Pares

Carta Ao Editor

Nesta secção serão publicadas cartas ao Editor.

☒ Submissões Abertas ☒ Indexado ☐ Revisto pelos Pares

Artigo De Opinião

Nesta secção serão publicados artigos com perspectivas e opiniões dos autores sobre educação médica, ética e deontologia médica e outros assuntos considerados relevantes. Devem estar estruturados com Resumo e Palavras-chave em Português e Inglês e não devem exceder as 2500 palavras, 2 imagens e as 5 referências bibliográficas. Não serão submetidos a revisão por pares sendo a sua aceitação para publicação da exclusiva competência do Editor Chefe.

☒ Submissões Abertas ☒ Indexado ☐ Revisto pelos Pares

Caso Clínico

São relatos de Casos, de preferência raros, didáticos ou que constituam formas pouco usuais de apresentação. Não deverão exceder as 1800 palavras, 4 imagens e 15 referências bibliográficas. Serão submetidos a revisão por pares.

A convite dos editores poderão ser publicados comentários ao caso.

☒ Submissões Abertas ☒ Indexado ☒ Revisto pelos Pares

Passos Técnicos

Artigos com foco em técnica cirúrgica ou relativos a procedimentos cirúrgicos em que os autores apresentam e descrevem aspetos particulares da mesma com interesse pela sua inovação, resultados e reprodutibilidade. Limitado a 5000 palavras e 25 referências bibliográficas. Sem limite de ilustrações, sendo o critério de escolha final determinado pelo Editor Chefe.

☒ Submissões Abertas ☒ Indexado ☒ Revisto pelos Pares

Imagens Para Cirurgiões

Esta secção destina-se à publicação de imagens (clínicas, radiológicas, histológicas, cirúrgicas) relacionadas com casos cirúrgicos. O número máximo de figuras e quadros será de 3. As imagens deverão ser de muito boa qualidade técnica e de valor didático. O texto que poderá acompanhar as imagens deverá ser limitado a 250 palavras. Serão submetidos a revisão por pares.

☒ Submissões Abertas ☒ Indexado ☒ Revisto pelos Pares

Linhas De Orientação Recomendadas (Guidelines)

Nesta secção serão publicadas recomendações para a prática clínica, preferencialmente de grupos ou entidades de referência nas áreas clínicas em causa.

☒ Submissões Abertas ☒ Indexado ☒ Revisto pelos Pares

História E Carreiras

Nesta secção serão publicados artigos inéditos referentes a factos e figuras históricas de relevo para a Cirurgia em Portugal e no Mundo. O texto não poderá exceder as 5000 palavras e as 25 referências bibliográficas. Serão submetidos a revisão por pares.

☒ Submissões Abertas ☒ Indexado ☒ Revisto pelos Pares

Caderno Especial

Nesta secção serão publicados preferencialmente artigos a convite do Editor Chefe, focando temática designada previamente e de acordo com a orientação editorial do mesmo. Estes artigos não deverão exceder as 5000 palavras as 5 imagens e as 25 referências bibliográficas. Não serão submetidos a revisão por pares sendo a aceitação do mesmo para publicação da exclusiva competência do Editor Chefe.

☒ Submissões Abertas ☒ Indexado ☐ Revisto pelos Pares

Controvérsias

São trabalhos elaborados a convite dos Editores. Relacionar-se-ão com temas em que não haja consensos e em que haja posições opostas ou marcadamente diferentes. Serão sempre pedidos 2 pontos de vista, defendendo opiniões opostas. O texto de cada um dos autores não deverá exceder as 2500 palavras, 2 imagens e 10 referências bibliográficas.

☒ Submissões Abertas ☒ Indexado ☐ Revisto pelos Pares

Erratas E Retrações

Nesta secção serão publicadas todas as alterações ou retrações a um artigo publicado previamente e cujos erros tenham sido detectados posteriormente à sua publicação.

☐ Submissões Abertas ☒ Indexado ☐ Revisto pelos Pares

Agenda

Nesta secção serão publicitados eventos futuros de cariz técnico-científico, cujo corpo editorial considerou de relevo.

☐ Submissões Abertas ☐ Indexado ☐ Revisto pelos Pares

Leituras Recomendadas

Secção onde serão publicados revisões sumárias de livros, material multimédia ou outros, que tenham particular relevância para atualização científica e técnica. Limitados a 250 palavras e 1 ilustração. Não submetido a revisão por pares.

☒ Submissões Abertas ☒ Indexado ☐ Revisto pelos Pares

Página Dos Editores

☐ Submissões Abertas ☒ Indexado ☐ Revisto pelos Pares

Textos Fundamentais

Textos que, pela sua relevância científica, são considerados pelo Editor Chefe como relevantes para o conhecimento na área da cirurgia.

☒ Submissões Abertas ☒ Indexado ☒ Revisto pelos Pares

Resumos

Nesta secção serão publicados resumos de apresentações em reuniões da Sociedade Portuguesa de Cirurgia ou entidades afiliadas. Resumos dos trabalhos têm avaliação por pares.

☐ Submissões Abertas ☒ Indexado ☒ Revisto pelos Pares

Processo de Revisão por Pares

Todos os artigos enviados para publicação, serão submetidos a revisão científica por pares com dupla ocultação.

Os artigos realizados a convite dos Editores não serão sujeitos a revisão por pares devendo, no entanto cumprir as normas de publicação da Revista.

O parecer dos revisores levará a que os artigos submetidos sejam:

- Aceites sem modificações.
- Aceites após correções ou alterações sugeridas pelos revisores ou pelo Conselho Editorial e aceites e efectuadas pelos autores.
- Recusados.

As cópias dos trabalhos enviados com o pedido de publicação serão enviadas, de forma anónima, a 3 revisores, que se manterão também anónimos, escolhidos pelo Editor Científico e que receberão os artigos sob a forma de “informação confidencial”, sendo, na medida do possível, “apagadas” electronicamente do texto referências que possam identificar os autores do trabalho, não alterando o sentido do mesmo.

Somente os trabalhos que cumpram todas as regras editoriais serão considerados para revisão. Todos os trabalhos que não cumpram as regras serão devolvidos aos autores com indicação da(s) omissão(ões). A apreciação dos trabalhos é feita segundo regras idênticas para todos e dentro de prazos claramente estipulados. O autor responsável pelos contactos será notificado da decisão dos Editores. Somente serão aceites para publicação os trabalhos que cumpram os critérios mencionados, seja inicialmente, por aceitação dos Revisores, seja após a introdução das eventuais modificações propostas (**os autores dispõem de um prazo de 4 semanas para estas alterações**). Caso estas modificações não sejam aceites o trabalho não será aceite para publicação.

O quadro de Revisores está estabelecido pelos Editores, por sugestão do Editor-Chefe e do Editor Científico, sendo constituído pelos membros do Conselho Científico e, sempre que justificado por cirurgiões portugueses com dedicação e experiência reconhecida na área principal do trabalho em questão.

Política de Acesso Livre

Esta revista oferece acesso livre imediato ao seu conteúdo, seguindo o princípio de que disponibilizar gratuitamente o conhecimento científico ao público proporciona maior democratização mundial do conhecimento.

Arquivamento

Esta revista utiliza o sistema LOCKSS para criar um sistema de arquivo distribuído entre as bibliotecas participantes e permite às mesmas criar arquivos permanentes da revista para a preservação e restauração. [Saiba mais...](#)

História da Revista

Indexação da Revista